Lane Medical Library
1930

Aus der Universitäts-Kinderklinik Göttingen.
(Direktor: Prof. Dr. Beumer.)

Ueber unerwünschte Folgen probatorischer Tuberkulinimpfung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Edmund Mewing
aus Westerwisch bei Cuxhaven.

Göttingen 1930.

Druck der Göttinger Handelsdruckerei.

Referent: Prof. Dr. Beumer.

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juli 1929.

Seit der Darstellung des Tuberkulins durch Robert Koch im Jahre 1890 ist eine endgültige Einigung über die Brauchbarkeit in therapeutischer Beziehung noch nicht erzielt worden (Ritter und Gehrke (1), Penzoldt und Toennissen (2), Müller (3)). Unbestritten ist die starke Empfindlichkeit des tuberkulösen Gewebes und des tuberkulösen Organismus gegen diesen Körper, sodaß es als Diagnostikum zur Feststellung der stattgehabten Infektion unentbehrlich ist (Ritter (4)). Bei der ersten Anwendung des Tuberkulins zu therapeutischen Zwecken stellte es sich schon heraus, daß man es mit einem sehr differenten Mittel zu tun hatte, das nur bei sehr sorgfältiger Dosierung Schädigungen des Patienten vermeiden ließ. Man erkannte, daß bei ungeschickter Dosierung bestehende tuberkulöse Herde zu stärkerer Progredienz gebracht werden konnten, ruhende aktiviert wurden, und als unmittelbare Folgen der Injektion mehr oder weniger heftige Allgemeinerscheinungen neben starken Herdreaktionen auftraten. Man ist daher heute zu einer Behandlung mit einschleichenden Dosen (0,001 mg) gekommen, konnte dann bei ganz langsamer Steigerung erreichen, daß Dosen von 1/10 – 1 g Alttuberkulin reaktionslos vertragen wurden (Ritter und Gehrke (1), Penzoldt und Toenissen (2)). Ohne eine solche Vorbehandlung ist der tuberkulöse Organismus aber, abgesehen von dem letzten Stadium der Phthise, in dem sich eine ähnliche Reaktionslosigkeit auf Tuberkulin zeigt, hoch empfindlich schon für geringe Mengen, und die gefahrlose Anwendung des Tuberkulins zu diagnostischen Zwecken beruht auf der Erkenntnis, daß mit bestimmten Dosen beim tuberkulösen Organismus nur am Orte der Einverleibung wahrnehmbare Veränderungen eintreten ohne Allgemeinerscheinungen und Reaktionen des einzelnen tuberkulösen Herdes. Diese vermeidet man heute im Gegensatz zu der ersten Zeit der Tuberkulindiagnostik, da sie uns über die Erkrankung nicht mehr sagen wie die örtlichen Reaktionen, aber wie oben ausgeführt, erhebliche Gefahren haben. Über die Natur

der lokalen Reaktionen, die in an sich tuberkulosefreiem Gewebe des tbc-infizierten Organismus durch Tuberkulinapplikation hervorgerufen werden, ist ebenfalls noch keine endgültige Klarheit zu erzielen gewesen (Much (5)). Von der äußerlich ähnlichen Serumüberempfindlichkeitsreaktion unterscheidet sich die Tuberkulinüberempfindlichkeit vor allem dadurch, daß eine passive Übertragung auf andere Menschen bisher nicht möglich war, sondern die Überempfindlichkeit des Menschen gegen Tuberkulin nur durch einen tuberkulösen Herd hervorgerufen werden konnte. Außerdem wird die Entstehung einer Lokalreaktion durch die Fähigkeit des tuberkulösen Organismus erklärt, auf Injektion von Tuberkulin mit der Bildung eines bestimmten Gewebes (Tuberkulozyten Bessau's (6)) zu reagieren, während es sich bei der Erzeugung der Serumüberempfindlichkeit um die Reaktion zwischen freiem Antikörper und Antigen handelt.

In den Kulturländern ist die Durchseuchung der erwachsenen Bevölkerung mit Tuberkulose mindestens in 90% erfolgt. Die probatorische Tuberkulinimpfung hat daher ihr Hauptanwendungsgebiet in der Kinderheilkunde gefunden, wo der positive Ausfall die noch nicht allzu lang zurückliegende Infektion, im Säuglingsalter die meist noch bestehende Erkrankung feststellen und ihr negativer Ausfall die Möglichkeit einer Tuberkulose mit Sicherheit ausschließen läßt (Askanazy (7), Rietschel (8)).

Als hauptsächlich angewandte Tuberkulinproben kommen zur Zeit die Pirquetbohrung, die Morosche Salbeneinreibung und die intrakutane Injektion von Tuberkulindünnungen in Betracht. Eine Allgemein- und Herdreaktion läßt sich mit den beiden ersten Methoden am ehesten vermeiden, nur haben beide den Nachteil einer ungenauen Dosierung des in Anwendung gekommenen Tuberkulins. Außerdem erweisen sie sich in der Praxis an Sicherheit der intrakutanen Injektion noch unterlegen. Allerdings wird die Ausführung einer Pirquetbohrung oder gar einer Tuberkulinsalbeneinreibung auf erheblich geringeren Widerstand beim Patienten stoßen als die recht schmerzhafte Intrakutanreaktion. Die Konjunktivalreaktion Wolff-Eisners und die sub-

kutane Injektion haben nicht die allgemeine Verbreitung finden können wie die erstgenannten Reaktionen. Bei der Konjunktivalreaktion sind unerwünscht lange Dauer und Intensität der Lokalreaktion beschrieben (langdauernde Konjunktivitis mit Phlyktänen und Keratitis). Bei der subkutanen Injektion sind Allgemeinwirkungen nicht immer zu vermeiden (Ritter (4), Rietschel (8)).

Die Abhängigkeit der Stärke der Lokalreaktion von der angewandten Tuberkulinmenge läßt sich am ehesten bei der intrakutanen Applikationsweise beobachten, die ja allein eine exakte Dosierung zuläßt. Die bei normaler Reaktion erfolgende Rötung eines pfennigstücksgroßen Bezirks und mäßige Infiltration wird bei Überdosierung zu einer handtellergroßen recht schmerzhaften Schwellung, in deren Mitte sich an der Stelle der einstigen Quaddelbildung eine bräunliche Blase abhebt. Jedoch nicht nur bei Überdosierung kann man solche immerhin für den Patienten wie den Arzt recht unangenehme Erscheinungen erleben, da die Stärke der Reaktion außer der Dosierung noch von dem Stadium abhängt, in dem sich der betreffende Organismus befindet (Rietschel (8), Ritter (4)). Besonders bei der aktiven Bronchialdrüsentuberkulose der Kinder ebenso wie bei Individuen, die durch Phlyktänen einen hochallergischen Zustand von vornherein erwarten lassen, wird man bei intrakutaner Applikation von 1/10 mg Alttuberkulin mit starker Blasenbildung rechnen müssen. Heftige Allgemeinerscheinungen gehören jedoch auch in diesen Fällen zu den größten Seltenheiten; besonders wenn man bedenkt, wie häufig Tuberkulinreaktionen angestellt werden. Umso bemerkenswerter ist folgender Fall, der im Frühjahr 1928 in der Göttinger Kinderklinik beobachtet wurde. Es handelt sich dabei um ein 6 jähriges Mädchen in gutem Allgemeinzustand, fieberfrei, das wegen einer Keratitis phlyktänulosa in die hiesige Augenklinik aufgenommen wurde.

Aus der Krankengeschichte geht hervor, daß am 12. III. 1928 zwei Pirquetbohrungen mit Alttuberkulin in Verdünnung 1 : 10 und 1 : 4 vorgenommen worden sind, die positiv ausfielen (ca 5 mm 0). Zwei Tage danach am 14. III. 17 Uhr 30 wurde ein

zehntel mg Alttuberkulin (J. G. Farbenindustrie) intrakutan injiziert. Nach 5 Stunden erstmalig Erbrechen. Am nächsten Morgen war das Kind tief komatös und ausgesprochen zyanotisch, Temperatur 39,7°, Atmung 45, Puls 180–190. Bei der am Vormittag erfolgten Aufnahme in die Kinderklinik war das Kind vollkommen desorientiert, delirierte; Gesicht, Füße und Hände waren zyanotisch, jedoch warm. Die Herztöne waren rein, der Puls klein, aber regelmäßig. Starke Dyspnoe, Nasenflügelatmung. Über der rechten Lunge hinten unten mäßig intensive Dämpfung, an dieser Stelle einige klingende Rasselgeräusche. Das Abdomen ist leicht gespannt, die Leber einen Querfinger unter den Rippenbogen, die Milz bis in Nabelhöhe herabreichend. Das Gesicht ist bläulich, gedunsen, die Zunge dick belegt, die Lippen trocken, es besteht ein eigenartig fader Mundgeruch. Die Kieferwinkeldrüsen sind über wallnußgroß. Einige roseolenähnliche Flecke auf der Bauchhaut. Kernig –, Nackensteifigkeit –, Patellarreflex nicht auslösbar. Urin: Albumen Spur, Sacch. –, Azeton –, Diazo –. Stuhl bis 5 mal täglich, dünnbreiig, übelriechend. Das Kind liegt tief somnolent da und macht den Eindruck einer schweren Vergiftung. Alle Nahrung wird erbrochen. Auf 0,5 ccm Cardiazol, 0,5 ccm Suprarenin tritt leichte Erholung ein, die Zyanose wird etwas geringer, der Puls kräftiger.

Röntgenaufnahme 24 Stunden nach der intrakutanen Tuberkulinreaktion: der rechte Oberlappen zeigt eine auffallende Verstärkung des Streifenwerkes. Paravertebrale Hälfte des rechten Unterlappens grobfleckig verschattet, Randstreifenbildung rechts unten. Linkes Lungenfeld gut lufthaltig, oberer Teil des linken Hilus zeigt eine zungenförmig in das Lungenfeld hineinragende, unscharf begrenzte Verschattung; vereinzelt miliare, Schattenfleckchen im linken Lungenfeld verstreut.

Am nächsten Tage 16. III. ist das Sensorium freier, die Zyanose eben noch deutlich. Das Kind bricht immer noch sehr viel, spricht zeitweise ganz klar. Vorwiegend am Stamm Aussaat linsengroßer Knötchen und Bläschen nach Art eines papulonekrotischen Tuberkulids.

Weißes Blutbild am 17. III.: 12800 weiße Blutkörperchen. 19% jugendl. und stabkernige, 65% segmentkernige Leukozyten, 1% Basophile und 7% Monozyten.

19. III. Ausschlag lichenartig, Allgemeinbefinden weiter gebessert, seit gestern kein Erbrechen mehr.

23. III. Das Kind ist entfiebert, der Ausschlag blaßt ab, Milz und Leber sind unverändert.

28. III. Röntgenaufnahme: die griselige Zeichnung im rechten Oberlappen ist völlig geschwunden, der übrige Befund unverändert.

Das Kind erholt sich allmählich sehr gut, die Schwellung der Kieferwinkeldrüsen geht zurück; die Milz bleibt bei der Entlassung am 15. V. immer noch 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Der Leberrand ist nicht mehr zu fühlen, der Lungenbefund unverändert. Die Gewichtszunahme beträgt 2 kg in 2 Monaten.

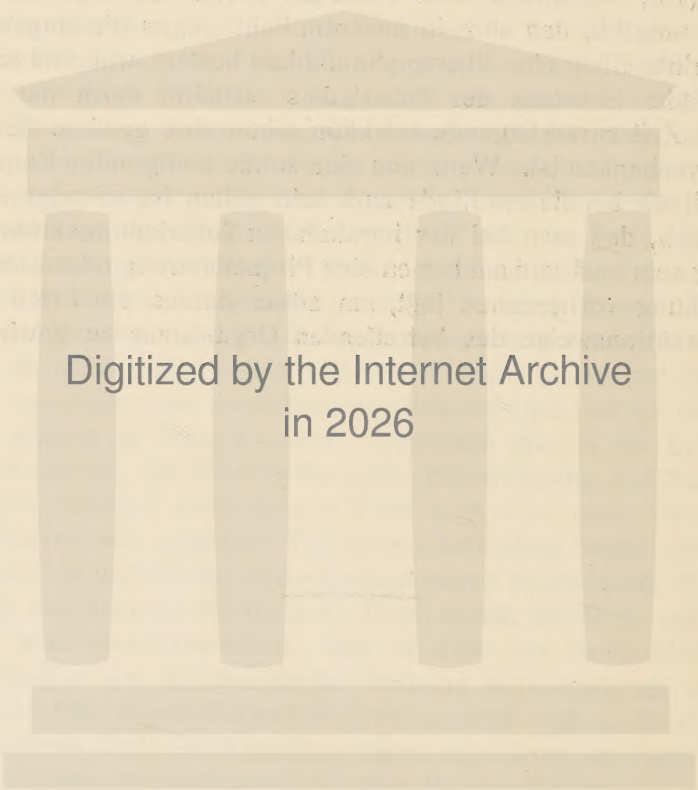
Wir haben hier das Bild eines schweren anaphylaktischen Schoks vor uns, hervorgerufen durch die intrakutane Injektion von 0,1 mg Alttuberkulin. Die Erscheinungen auf den Lungen und die Drüsenschwellungen am Hals müssen wir auffassen als Zentren der Reaktion des Tuberkulins mit seinem Antikörper. Bemerkenswert ist an diesem Falle, daß schon die geringe Menge von 0,1 mg ein so schweres Krankheitsbild hervorgerufen hat. Als begünstigendes Moment kommt in Betracht, daß wir uns zur Zeit der Impfung gerade auf dem Gipfel der Tuberkulinempfindlichkeit innerhalb der jahreszeitlichen Schwankungen befanden (Hamburger (9), Peyrer (10)). Als sensibilisierende Anaphylaktogenzufuhr im Sinne des klassischen Anaphylaxieversuches kommen die 48 Stunden vorher angelegten Pirquetbohrungen nicht in Betracht, da die Zwischenzeit nur 2 Tage betrug, während wir sonst, wie bei der Serumkrankheit, mit einer Inkubation von 7–11 Tagen rechnen. Daß etwa das benutzte Tuberkulin besonders stark gewesen ist, ist unwahrscheinlich. Von Seiten des Kindes lag darin eine Disposition zu starker Reaktion, daß es sich, wie schon die Keratitis phlyktänulosa vermuten ließ, in einem hochallergischen Zustand befand. Dagegen bestand vor

der Impfung kein Fieber. Alle diese Umstände können aber nicht das schwere Krankheitsbild erklären, denn sie sind auch in anderen Fällen vorhanden. Es muß darum noch eine individuelle Überempfindlichkeit des Kindes gegen Tuberkulin angenommen werden.

Bei der intrakutanen Injektion des Tuberkulins ist bisher nur ein ähnliches, bedrohliches Vorkommnis bekannt geworden. Es handelt sich in dem Falle, der von Müller (11) 1913 beobachtet wurde, um einen 15jährigen Jungen mit tuberkulöser Halsdrüsenschwellung ohne Erkrankung der Lungen. 24 Stunden nach intrakutaner Injektion von einem Tropfen einer 1%igen oder 1‰igen Lösung von Alttuberkulin trat unter heftigem Erbrechen und profusen Diarrhöen Fieber bis 40,7° auf. An den folgenden Tagen färbte sich das Gesicht livide, der Hals schwoll enorm an, ebenso die Lippen, Augenlider und die Nase; am Rumpf trat ein fleckiges Exanthem auf, das Sensorium war stark benommen. Die Haut der Nasenspitze sowie kleinere Hautbezirke an der vierten Zehe des rechten und der dritten des linken Fußes und am rechten Knie gingen in Gangrän über. Allmählich gingen die Erscheinungen zurück, die Haut heilte unter Hinterlassung von Narben.

Wir möchten diese beiden Fälle nach dem oben Gesagten als Idiosynkrasie gegen im Tuberkulin enthaltene Stoffe ansehen nach Art der bekannten Idiosynkrasie gegen Fischeiweiß, Polleneiweiß und ähnliche Substanzen. Dabei halten wir es für möglich, wenn auch unwahrscheinlich, daß es nicht der Bestandteil des Tuberkulins, der die spezifische Wirkung hervorruft, ist, gegen den eine Überempfindlichkeit besteht, sondern daß es Stoffe des Nährbodens sind. Bei Versuchen durch Injektion von Tuberkulin und lebender Kuhpockenlymphe eine Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin zu erzeugen war nämlich bei Reinjektion ebenfalls eine Reaktion zu erzielen, wenn statt des ganzen Tuberkulins eingeengte Glycerinbouillon benutzt wurde, in der ja im Alttuberkulin die spezifischen Stoffe gelöst sind (Moro und Keller (12, 14), Fernbach (13)). Bei weiteren Untersuchungen ergab sich, daß Tuberkulinempfindliche auf Injektion von eingeengter Glycerin-

bouillon reagierten. Die Wirksamkeit war sehr wechselnd, bald der Tuberkulinwirkung an Stärke fast gleich, bald kaum nachweisbar (Moro und Keller (15)). Bei intravenöser Applikation bei tuberkulösen Meerschweinchen waren die Anfangssymptome (Schock, Lungenblähung) bei beiden Mitteln gleich (Demohn und Fernbach (16), Fernbach und Herzger (17)). Es erscheint uns daher möglich, daß auch in unserem Falle gegen die eingeengte Glycerinbouillon eine Überempfindlichkeit besteht, während an die spezifische Substanz des Tuberkulins vielleicht durch die doch einige Zeit zurückliegende Infektion schon eine gewisse Gewöhnung vorhanden ist. Wenn nun eine solche hochgradige Empfindlichkeit wie bei diesem Kinde auch sehr selten ist, so zeigt dieser Fall doch, daß man bei der intrakutanen Tuberkulinreaktion vorsichtig sein muß und am besten eine Pirquetbohrung oder Ektebineinreibung vorhergehen läßt, um schon daraus ein Urteil über die Reaktionsweise des betreffenden Organismus zu gewinnen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154024_0359

Literatur-Verzeichnis.

(1) Ritter u. Gehrke, Spezifische Behandlung. Handb. d. Tuberkulose von Brauer, Schröder und Blumenfeld. Bd. II, 3. Aufl. 1923.

(2) Penzoldt u. Toennissen, Behandlung der Lungentuberkulose. Handb. der ges. Therapie. Bd. III, 6. Aufl. 1927.

(3) Müller, Friedr., Krankheiten der Atmungsorgane. J. v. Mering's Lehrb. d. inneren Medizin. Bd. I, 15. Aufl. 1925.

(4) Ritter, Die klinische Bedeutung der Tuberkulinproben. Handb. d. Tuberkulose von Brauer, Schröder und Blumenfeld, Bd. I, 3. Aufl. 1923.

(5) Much, Immunität. Ebenda.

(6) Bessau, Immunbiologie der Tuberkulose. Klin. Wochenschr. Jahrg. 4, 1925, Nr. 8, S. 337—41, Nr. 9, S. 385—89.

(7) Askanazy, Die Tuberkelbazillen. Aschoff Lehrb. der pathol. Anatomie. Bd. I, 6. Aufl. 1923.

(8) Rietschel, Tuberkulose. Feer: Lehrb. d. Kinderkrankheiten.

(9) Hamburger, Jahreszeitliche Schwankungen der Tuberkulinempfindlichkeit. Münchener med. Wochenschr. Jahrg. 67, Nr. 14, 1920.

(10) Peyrer, Jahreszeitliche Schwankungen der Tuberkulinempfindlichkeit und mancher Tuberkuloseerkrankungen. Beitr. z. Klinik der Tbc. Ed. 48, Heft 1, S. 137—44, 1921.

(11) Müller, J., Über Gangrän der Nase und andere schwere Folgen einer diagnostischen Tuberkulinprobe. Ztschr. f. Laryngol. u. Rhinol, und ihre Grenzgebiete. Bd VI, Heft 5, 1913.

(12) Moro, E. u. Keller, W., Tuberkulöse Hautallergie nach intrakutaner Simultanimpfung von Tuberkulin und Kuhpockenlymphe. Dtsch. med. Wochenschr. Jahrg. 51, Nr. 25, S. 1015—17, 1925.

(13) Fernbach, Zur Frage der Hautallergie nach Simultanimpfung von Tuberkulin bzw. Glycerinbouillon und Kuhpockenlymphe. Dtsch. med. Wschr. Jahrg. 52, Nr. 21, S. 875—76, 1926.

(14) Moro, E. u. Keller, W., Zur Analyse der Hautallergie nach kombinierter Impfung mit Tuberkulin und Kuhpockenlymphe. Dtsch. med. Wochenschr., Jahrg. 52, Nr. 11, S. 433—35, 1926.

(15) —, Über die Glycerinbouillon „Höchst". Klin. Wochenschr. Jahrg. Nr. 44, S. 2086—88, 1927.

(16) Demohn u. Fernbach, Zur Frage der Glycerinbouillonempfindlichkeit (Experimentelle Untersuchungen an Meerschweinchen). Beitrag zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 67, Heft 5/6, S. 649—65, 1927.

(17) Fernbach u. Herzger, Tuberkulin und Bouillonempfindlichkeit. Beitrag zur Klinik der Tuberkulose. Bd. 67, Heft 5/6, S. 667—77, 1927.

Lebenslauf.

Ich, Edmund Mewing, wurde am 27. August 1905 als Sohn des Landwirts August Mewing und seiner verstorbenen Ehefrau Mathilde, geb. Fink zu Westerwisch geboren. Ich besuchte von Ostern 1915 bis Ostern 1924 die höhere Staatsschule (Gymnasialabteilung) zu Cuxhaven. Darauf studierte ich an der Universität Göttingen Medizin und bestand nach vier Semestern im März 1926 die ärztliche Vorprüfung mit der Note „gut". Nach einem weiteren Semester in Göttingen ging ich auf je ein Semester nach Hamburg und Kiel, kehrte dann nach Göttingen zurück, wo ich nach weiteren drei Halbjahren am 15. März 1929 mit der Ablegung der ärztlichen Prüfung begann. Am 12. Juni 1929 bestand ich die ärztliche Prüfung mit dem Urteil „gut".